



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

220 630 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 99 02543
 (22) A bejelentés napja: 1990. 12. 21.
 (23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 8407/90 1990. 12. 21. US
 07/455,201 1989. 12. 22. US

(51) Int. Cl.?

C 07 D 239/22
 C 07 D 239/48

(40) A közzététel napja: 1991. 06. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 03. 28.

(72) Feltaláló:

Daluge, Susan Mary, Chapel Hill,
North Carolina (US)

(73) Szabadalmas:

The Wellcome Foundation Ltd., London (GB)

(74) Képviselő:

Válas Györgyné dr., DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Új pirimidinilszármazékok és előállításuk

KIVONAT

A találmány tárgyát a (Q) általános képletű enantiomerek képezik. A képletben

R^A jelentése H vagy formilcsoport, R^B jelentése H, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése $-NHA$, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport, W nincs jelen, a $\cdots\cdots$ jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom; vagy

R^A jelentése formilcsoport, R^B jelentése H, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése halogénatom, W nincs jelen, a $\cdots\cdots$ jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A és R^B mindegyikének jelentése O, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése halogénatom, W nincs jelen, a $\cdots\cdots$ jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A és R^B mindegyikének jelentése O, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése halogénatom, W jelentése H, a $\cdots\cdots$ jelölés jelentése vegyértékkötés és Y jelentése oxocsoport.

A találmány tárgyát képezi még a fenti (Q) általános képletű vegyületek azon körének előállítása, amelyben

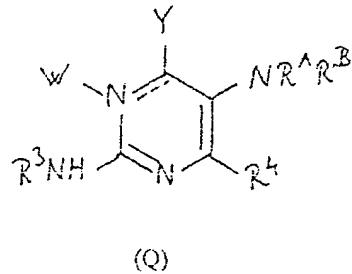
R^A jelentése H vagy formilcsoport, R^B jelentése H, R^3 jelentése izobutiroilcsoport,

R^4 jelentése $-NHA$, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport, W nincs jelen, a $\cdots\cdots$ jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A jelentése formilcsoport, R^B jelentése H, R^3 jelentése izobutiroilcsoport, R^4 jelentése halogénatom, W nincs jelen, a $\cdots\cdots$ jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom.

A találmány szerinti vegyületek antivirális hatású nukleozidanalogok szintézise során hasznos intermedierek.



HU 220 630 B1

A találmány tárgya a vírusfertőzések kezelésére szolgáló (I) általános képletű purin-nukleozid-szánnazékok előállításának köztitermékeiül szolgáló (Q) általános képletű enantiomer pirimidinszármazékok, valamint ezek egy szíkebb körének előállítása.

Az AIDS (szerzett immunhiány szindróma) olyan, az immunrendszer gyengülésével vagy károsodásával járó betegség, amely hajlamossá teszi az ebben szenvedő beteget végzetes opportunista fertőzésekre. Jellemzően az AIDS a T-sejtek, különösen az OKT⁺ felületi markert hordozó segítő-indukáló alcsoport súlyosbodó fogásával jár együtt.

A humán immunhiány vírust (HIV) reprodukálháton izolálták AIDS-ben szenvedő, vagy az AIDS-t gyakorta megelőző tüneteket mutató betegekből. A HIV citopatikus, úgy tűnik, hogy különösen az OKT⁺ markert hordozó T-sejteket fertőzi és pusztítja, és már általánossá vált az a felismerés, hogy a HIV az AIDS köröki tényezője.

Amiőtől felismeríték azt, hogy a HIV az AIDS köröki tényezője, számos anti-HIV kemoterápiás szert javasoltak, amelyek hatékonyak lehetnek az AIDS-ben szenvedők kezelésére, így például a 4 724 232 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi 3'-azido-3'-dezoxitimidint (amely a zidovudin névet kapta) és gyógyászati célra alkalmas származékait, valamint ezek humán retrovírus-fertőzések, köztük az AIDS és ezzel kapcsolatos klinikai állapotok kezelésére való alkalmazását ismertetik. Vince és munkatársai [Antiviral Research, 9 (1/2), 120 (1988)] bizonyos szénygyűrűs nukleozid-analógokat, valamint ezek HIV elleni alkalmazását ismertetik. Ismertettek még a (±)-9-[cisz-4-(hidroximetil)-2-ciklopentenil]-guanint (NSC-614 846), amely karbovir néven is ismert [Second International Conference on Antiviral Research, Williamsburg, VA, 1988. április 10–14.].

Egy másik olyan patogén vírus, amely világszerte jelentős következményekkel járó hatást fejt ki, a hepatitis B-vírus (HBV). Ennek előfordulása igen gyakori az ázsiai országokban, és elterjedt Afrikának a Szaharától délre fekvő vidékein. A vírus kóroktanilag a primer hepatocelluláris karcinomával kapcsolatos.

Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg becslések szerint mintegy 500 000–1 000 000 fertőzéshordozó személy van. A fertőzéshordozóknak mintegy 25%-ában fejlődik ki a krónikus aktív hepatitis, és a betegség gyakran cirrözisig fejlődik. Becslések szerint az Amerikai Egyesült Államokban évente mintegy 5000 ember hal meg HBV-sal kapcsolatos cirrózis következtében, és feitehetőleg 1000 ember HBV-sai kapcsolatos májrák folytán. Még akkor is szükséges lesz HBV ellen hatékony vegyületek alkalmazása, ha a HBV ellen hatásos univerzális vakcina fog rendelkezésre állni. A fertőzött hordozók folyamatos nagy utánpótlását a világon mintegy 220 000 000 főre becsülük, ezek számára a vakcínálás nem jelent segítséget, továbbra is ki vannak téve a HBV által kiváltott májkórok nagy kockázatának. Ez a hordozó népesség szolgál ferrásui az érzékeny egyének fertőzésének forrásául, fenntartja a betegség előfordulását különösen a járványos területeken,

vagy a nagy rizikófaktorú csoportokban, például a kábítószerköt intravénásan alkalmazók és a homoszexuálisok körében. Igen nagy szükség van hatásos vírusellenes szerekre, olyanokra, amelyek minden a krónikus fertőzések ellen hatásosak, minden a kórnak a hepatocelluláris karcinóma irányába való haladását csökkentik.

A HBV-fertőzés klinikai tünetei közé tartoznak a fejfájás, láz, rossz közérzet, émelygés, hányás, étvágyalanság és hasi fájdalmak. A vírusreplikáció általában 10 az immunválasz szabályozza, az ember felgyógyulása hetekig vagy hónapokig tart, de a fertőzés esetenként ennél súlyosabb lehet, állandó krónikus májinegbetegdéshez vezethet, amint azt az előzőekben vázoltuk.

Az EP 242482 számú szabadalmi leírásban HSV kezelésére alkalmas purinszármazékokat ismertetnek. Ezek előállításának hasznos köztitermékeként 2,5-diamino-4,6-diklóropirimidin-származékokat ismertetnek, ezek egyike sem tartalmaz a 2-helyzetben izobutiramid-alcsoport helyettesítőt.

A HU P 8900210 (B 203 755) lajstromszámú szabadalmi leírásban rák kezelésére szolgáló purinszármazékokat írnak le. Ezek előállításának köztitermékeként 2,5-diaminopirimidin-származékokat említenek.

Temple, C. és munkatársai, a J. Org. Chem., 40 (21), 3141–3142 szákirodalmi helyen 2,5-diamino-4,6-diklóropirimidin előállítását ismertetik.

A fent hivatkozott anterioritások egyikében sem tesznek említést, még utalást sem a találmány körébe tartozó pirimidin-2-izobutiramid-származékokról.

A 349 242 számú európai szabadalmi bejelentésben 6-helyettesített purin-karbociklusos nukleozidokat ismertetnek, valamint ezek alkalmazását gyógyászati kezelésben, különösen HIV- és HBV-fertőzések kezelésében. Ezek között a vegyületek közötti található a (±)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-aminino)-9-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol és a (±)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-metil-aminino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol, azaz minden kettő enantiomerjeinek racém elegye formájában.

A fenti két vegyület egyedi, elkülönített enantiomerjei és ezek gyógyászati célra alkalmas származéka előnyös vírusellenes aktivitással bíró szerek, különösen hatások HIV- és HBV-fertőzések esetén, citotoxikus hatásuk alacsony és/vagy a fenti aktivitással bíró más vegyületek előállításának hasznos köztitermékei.

Az (I) általános képletű enantiomer vegyületek képletében R jelentése ciklopropil-aminino- vagy N-ciklopropil-N-metil-aminino-alcsoport, és A jelentése a 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-alcsoport (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációja – valamint ezen vegyületek 1–18 szénatomos alkil-, foszfát-, aminosav vagy 2,3-di(6–24 szénatomos acil)-glicerin-észterei, sói és előbbi észtereinak sói. Ezek a vegyületek és előbbi származékaik egy enantiomer formájában vannak jelen lényegében minden a másik enantiomertől (például 10 tömeg% alatti, előnyösen 5 tömeg% alatti mennyiséget tartalmaznak belőle).

Az (I) általános képletű vegyületek az (IA) és (IB) konfigurációknak megfelelőek lehetnek – a képletben R jelentése az előzőekben megadott.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomer formái, amelyek a másik enantiomertől lényegében mentesek, a következők:

(1S,4R)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1R,4S)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1S,4R)-cisz-4-[2-amino-6-(N-ciklopropil-N-metil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1R,4S)-cisz-4-[2-amino-6-(N-ciklopropil-N-metil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol.

Az (I) általános képletű vegyületekre, előállításukra, gyógyászati hatásukra és gyógyászati alkalmazásukra vonatkozó további kitanás és adatok az egyidejűleg benyújtott 219 454 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban találhatók, amelyet leírásunkba referencia-ként építünk be.

Az (I) általános képletű enantiomer vegyületek és származékaik előállításához alkalmazott enantiomer ki-indulási anyagok és prekurzoraik mindegyike lényegében a másik enantiomertől mentes enantiomer formájában van jelen (az enantiomertől mentes megjelölésen az előzőekben az (I) általános képletű vegyületekre leírt mértéket értjük).

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók többek között egy (II) általános képletű enantiomer vegyület – a képletben A jelentése az előzőekben megadott, Z jelentése kilépőcsoport, ciklopropil-aminnal vagy N-ciklopropil-N-metil-aminnal való reagáltatásával, és kívánt esetben a következő átalakítási műveletek kö-zül kívánt sorrendben egy vagy kettő végrehajtásával:

i) egy kapott (I) általános képletű vegyület sóvá, az előzőekben megjelölt alkil-, foszfát-, aminosav- vagy zsírsavészterre vagy az előbbi észterek sójává való alakításával, vagy

ii) egy fenti só, észter vagy észter sója formájában kapott (I) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté vagy annak más fenti származékává való alakításával.

Az eljárás bármely ismert módon végrehajtható, például egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyben Z jelentése például halogénatom, így klóratom, egy megfelelő aminnal, például ciklopropil-aminnal vagy N-ciklopropil-N-metil-aminnal reagáltatva, előnyösen az amin feleslegét alkalmazva, előnyösen visszafolyató hűtő alatt végzett forralás mellett vagy 50 °C-t meghaladó hőmérsékleten, előnyösen szerves oldószer, például metanol vagy etanol jelenlétében, így az előzőekben megadott R aminoeszport vegyületre való bevitelével.

Az eljárás kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű vegyületek előállíthatók például az olyan megfelelő találmány szerinti új (Q) általános képletű enantiomer vegyületnek, amelynek képletében

R^A jelentése H vagy formilcsoport,

R^B jelentése H,

R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,

W nincs jelen,

a — jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom,

vagy reakcióképes származékának hangyasavval vagy reakcióképes származékával való reagáltatásával, majd az R³ amino-védőcsoport eltávolításával.

A Q általános képletű új enantiomer vegyületek előbbi körén belül különösen jelentősek azok, amelyekben R² jelentése formileszport.

Az előzőekben előnyösként jelölt (1S,4R)-cisz-4-[(2-amino-6-ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol előállításának különösen előnyös (Q) általános képletű kiindulási anyaga az

(1R,4S)-cisz-N-(4-klór-5-formamido-6-[-4-(hidroximetil)-2-ciklopentén-1-il]-amino]-2-pirimidinil)-izobutiroramid.

A kiindulási anyagként alkalmazott találmány szerinti olyan (Q) általános képletű enantiomer vegyületek, amelyekben

R^A jelentése H vagy formilcsoport,

R^B jelentése H,

R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,

W nincs jelen,

a — jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom

előállíthatók például egy olyan (Q) általános képletű vegyületnek, amelyben

R^A jelentése formileszport,

R^B jelentése H,

R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése halogénatom,

W nincs jelen,

a — jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom,

vagy reakcióképes származékának egy (VIIIA) vagy (VIIIB) képletű enantiomer vegyüettel való reagáltatásával.

A fenti, ugyancsak a találmány körébe tartozó reakciót előnyösen bázis, például tercier-amin, így trietilamin vagy trimetil-amin jelenlétében, előnyösen szerves oldószerben, például dimetoxi-étánban vagy etanolban hajtjuk végre.

A megfelelő enantiomer konfigurációjú (VIIIA) vagy (VIIIB) képletű vegyületet a megfelelő racém vegyület, például (±)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanolnak optikailag aktív karbonsavval, például dibenzoil-D-borkősavval való komplexszé alakításával, majd a kapott diaszteromer sók frakcionált kristályosításával állítjuk elő. Más eljárás szerint alkalmazhatunk enzimes rezolválást, például a J. Med. Chem. 30, 746 (1987) és a J. Med. Chem. 28, 1385 (1985) szakirodalmi helyeken leírt módon.

A találmány szerint olyan (Q) általános képletű vegyületek előállításának kiindulási anyagaként amelyekben

R^A jelentése H vagy formilcsoport,

R^B jelentése H,

R³ jelentése izobutiroilcsoport,

R⁴ jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom,
alkalmazott új, ulyancsak a találmány körébe tartozó olyan (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben R^A jelentése formilcsoport,
R^B jelentése H,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom,
ismert eljárások alkalmazásával állíthatók elő, például egy olyan (Q) általános képletű vegyület, amelyben R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom – redukálásával, amelynek során a nitrocsoport aminocsoporttá alakul, és a kapott aminocsoporthak formamidoilcsoporttá való alakításával, amelyet például hangasav/cccetsavanhidrid reagens alkalmazásával végezünk. Az olyan (Q) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló fenti eljárás, amelyekben R^A jelentése formilcsoport,
R^B jelentése H,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom, ulyancsak a találmány körébe tartozik. Azok a (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W nincs jelen,
a ---- jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom, ulyancsak újak és a találmány körébe tartoznak. Ismert eljárással állíthatók elő, így egy olyan (Q) általános képletű vegyület halogénezésével, amelyben R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom,
W jelentése H,
a ---- jelölés jelentése vegyértékkötés és Y jelentése oxocsoport,
például foszfor-oxi-kloriddal való reagáltatásával nyerhetők. A fenti (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
R³ jelentése izobutiroilcsoport,
R⁴ jelentése halogénatom, 5 is újak és a találmány részére képezik. Ismert módon állíthatók elő, például egy (XI) általános képletű vegyületnek – a képletben R⁴ jelentése az előzőekben megadott – az amino-védőcsoport bevitelére alkalmas reagenssel való reagáltatásával, például egy megfelelő karbonsavval vagy annak funkciós származékával, például izovajsavanhidriddel való reagáltatással. A (XI) általános képletű vegyületek a megfelelő (XII) általános képletű vegyület – a képletben R⁴ jelentése az előzőekben megadott – nitrálásával állíthatók elő. 10 A találmány szerinti (Q) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek a következők: N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid; N-(4,6-diklór-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid és N-(4-klór-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid. A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül. A példákban az optimális forgatóképességet a nátrium D vonalára (589 nm) vonatkoztatva, 20 °C hőmérsékleten adjuk meg.

1. referenciapélda
(1S,4R)-4-Amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartarát előállítása

14,88 g, 0,073 mol, a 4 268 672 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom szerint előállított (±)-cisz-4-acetamido-ciklopent-2-én-metil-acetát, 46,19 g, 0,146 mol bárium-hidroxid-oktahidrát és 300 ml víz elegyét nitrogéngáz-atmoszférában visszafolyató hűtő alatt 20 órán át forraljuk. A kapott oldatot szén-dioxiddal semlegesítjük. A csapadékot vizivel, majd etanoljal mosunk. Az egyesített mosófolyadék-szűrleteket sziruppá pároljuk be [(±)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol-ecet-savas só], majd a kapott anyagot feleslegben lévő Amberlite IRA-400 (OH⁻) gyantával vízben keverve szabad aminná alakítjuk. A gyantát kiszűrjük, vízzel mosunk, a mosófolyadék szűrleteit bepárolva halványsárga szirupot nyerünk, amelyet részletekben hozzáadtunk etanol lepárlásával száritunk. 2,26 g, 20,0 mmol ilyen aminmintát és 3,62 g, 10,0 mmol 99%-os dibenzoil-D-borkősavat (Aldrich) 35 ml meleg abszolút etanolban oldunk. Az oldathoz mintegy 150 ml forrásban lévő acetonitrilit adunk a zavarosodási pontig, majd az oldatot hagyjuk lassan szobahőmérsékletre hűlni. A képződő sehér tűket azonos oldószerkombinációból háromszor átkristályosítjuk, így 37%-os hozzával 1,07 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér lemezek formájában. A termék olvadáspontja 160–162 °C. [α]²⁰_D +66,9°, [α]²⁰₄₃₆ +165°, [α]²⁰₃₆₅ +325°, (c=0,28, metanol). A kapott só Rtg-sugár krisztallográfiás vizsgálatával lehetővé vált a kation abszolút konfigurációjának a D-dibenzoil-borkősav-dianion konfigurációjának ismeretében való rögzítése. Ez a só a C2 részalakzatban kristályosodik egy C₆H₁₂NO-kationnal, és 1/2 C₁₈H₁₄O₈ dianionnal aszimmetriás egységekben.

Elemzési eredmények a $C_6H_{11}NO.1/2$ ($C_{18}H_{14}O_8$) képlet alapján:

számított: C % = 61,63, H % = 6,21, N % = 4,79;
talált: C % = 61,56, H % = 6,24, N % = 4,74.

2. referenciapélda

(1R,4S)-4-Amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-L-tartárat előállítása

A cím szerinti sót az 1. referenciapéldában leírt módon állítjuk elő és kristályosítjuk, azzal az eltéréssel, hogy dibenzoil-L-borkésavat alkalmazunk. Etanol és acetonitril elegyéből végzett háromszorú átkristályosítás után 34%-os hozammal 1,00 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér kristályok formájában. Olvadáspont: 160–162 °C; $[\alpha]^{20}_D$ = –68,2°, $[\alpha]^{20}_{436}$ = 169°, $[\alpha]^{20}_{365}$ = –333°, (c = 0,24, metanol).

Elemzési eredmények a $C_6H_{11}NO.1/2$ ($C_{18}H_{14}O_8$) képlet alapján:

számított: C % = 61,63, H % = 6,21, N % = 4,79;
talált: C % = 61,59, H % = 6,21, N % = 4,76.

3. referenciapélda

(±)-cisz-N-[4-Klór-5-formamido-6-[(4-(hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il)-amino]-2-pirimidinil]-acetamid előállítása

N-(5-Amino-4,6-diklór-pirimidin-2-il)-acetamidot [J. Org. Chem. 40, 3141 (1975)] formilezünk oly módon, hogy 0,75 g, 3,4 mmol fenti vegyület 20 ml ecet-savanhidridben készült oldatához 20 ml 96%-os hangyasavat adunk. A kapott oldatot 25 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd bepároljuk, így 91%-os hozammal 0,77 g N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-acetamidot nyerünk cserszinű por formájában. Az anyag szerkezetét 1H -NMR és tömegspektrum adatai alapján erősítjük meg. 840 mg, 3,37 mmol kapott cserszinű port, 940 mg, 8,2 mmol (\pm)-cisz-4-amino-2-ciklopentén-1-metanolt és 0,80 g, 8,0 mmol trietil-amint 50 ml etanolban olajfürdőn, nitrogéngáz-atmoszférában 70–80 °C hőmérsékleten tartunk 50 percen át, majd bepároljuk. A kapott sótét színű olajat szilikagélen kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet 5%-os metanol – kloroform eleggyel elúljuk, 840 mg őszibarack színű szilárd habot nyerünk. Ezt az anyagot metanolból kristályosítva 52%-os hozammal 575 mg fehér, szemcsés terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 189–193 °C. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 10,23 (széles, 1,0, NHAc), 9,3 (széles, 1,0, NHCHO), 8,15 és 7,90 (mindkettő s, összesen 1,0, HC=O két konformerből, a csúcsok 60 °C-on egybeolvadnak), 7,42 és 7,22 (mindkettő d, J = 8,3, összesen 1,0, CH-NH két konformerből, a csúcsok 60 °C-on egybeolvadnak), 5,9 és 5,7 (mindkettő m, 2,0, CH=CH), 5,05 (m, 1, CH-N), 4,73 (m, 1, OH), 3,39 (m, 2, CH₂OH); 2,72 (m, 1, CH), 2,40 (m, 1, 1/2 CH₂), 1,36 (m, 1, 1/2 CH₂).

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{16}N_3O_3Cl$ képlet alapján:

számított: C % = 47,93, H % = 4,95, N % = 21,50,
Cl % = 10,88;
talált: C % = 47,99, H % = 4,96, N % = 21,42,
Cl % = 10,96.

4. referenciapélda

(±)-cisz-4-[2-Amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol előállítása

A 2. referenciapélda cím szerinti vegyületéből

5 0,91 g, 2,79 mmol mennyiséget 1 ml száraz DMF-ban oldunk. Az oldathoz 10 ml trietil-orthoformiátot és 0,29 ml, 3,4 mmol etánszulfonsavat adunk, majd 24 órán át 65 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot szirupára pároljuk be, a szirupot 15 ml 1 n hidrogén-kloridban oldjuk, és 3 órán át keverjük. Az elegy pH-ját 5 n nátrium-hidroxiddal 7-re állítjuk, majd a kapott elegyet (olaj képződik) izopropanol és kloroform 1:3 arányú elegyének 3 × 100 ml-ével extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton száritjuk, majd bepároljuk, így 0,93 g vörös, üvegszerű anyagot nyerünk. A kapott üvegszerű anyagot 20 ml metanolban feloldjuk, és 2 ml ciklopropil-aminnal Parr-bombában 18 órán át 70 °C hőmérsékleten tartjuk. A kapott oldatot bepároljuk, és a nyert sótét, üvegszerű anyagot szilikagélen adszorbeáljuk. Eluensként 7%-os metanol-etyl-acetát elegyet alkalmazunk, így 19%-os hozammal 148 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér por formájában, amelyet acetonitrillel eldörzsölünk. A kapott termék 1H -NMR (DMSO- d_6)-adatai: δ 0,56 és 0,63 (2m, 4, 2-ciklopropil CH₂); 1,56 és 2,60 (2m, 2, ciklopentenil-CH₂); 2,85 (m, 1, 1'-H); 3,02 (m, 1, ciklopropil CH-NH); 3,43 (m, 2, CH₂OH); 4,71 (t, 1, CH₂OH); 5,40 (m, 1, 4'-H); 5,77 (s, 2, NH₂), átlapoló 5,84 (m, 1, =CH₂); 6,09 (m, 1, =CH); 7,23 (d, 1, NH-CH); 7,58 (s, 1, purin-8-H).

5. referenciapélda

(+)-(1R,4S)-cisz-N-[4-Klór-5-formamido-6-[(4-(hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il)-amino]-2-pirimidinil]-acetamid előállítása

35 2,76 g, 9,02 mmol, az 1. referenciapélda szerint előállított (1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartáratot 20 ml vízben oldunk, és 65 ml hidroxid formájú Amberlite 1A-400 anioncserélő gyantával töltött oszlopra visszük. Az oszlopot vízzel mossuk. A lúgos frakciókat egyesítjük, és olajtára pároljuk be, az olajat a hozzáadott abszolút etanol lepárlásával, majd 66,7 Pa nyomáson száritjuk, így 1,2 g (1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanolt nyerünk halványsárga olaj formájában, amely levegőn gyorsan sötétedik. Az anyagot azonnal felhasználjuk. Az olajat 5 ml etanolban oldjuk, és hozzáadjuk 2,07 g, 8,31 mmol, a 3. referenciapélda szerint előállított N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-acetamidot és 2,50 g, 24,8 mmol trietil-amint tartalmazó oldathoz. A kapott sótét színű oldatot nitrogéngáz-atmoszféra alatt olajfürdőben 50 percig 75–80 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot szirupára pároljuk be, majd a szirupot szilikagélen oszlopra visszük. A cím szerinti vegyületet 3–5%-os metanol – kloroformleggyel elúljuk. Így 54%-os hozammal 1,59 g halványsárga szilárd habot nyerünk, amelynek 1H -NMR adatai azonosak a kristályosított mintáéval. Ilyen mintát etanolból kristályosítunk, fehér granulumokat nyerünk, amelyeknek olvadáspontja 194–195 °C, 1H -NMR (DMSO- d_6)-adatai azonosak

az 3. referenciapélda cím szerinti vegyületének hasonló adataival; $[\alpha]^{20}_D +2,7^\circ$, $[\alpha]^{20}_{578} +3,6^\circ$, $[\alpha]^{20}_{546} +2,9^\circ$, $[\alpha]^{20}_{436} -2,5^\circ$, $[\alpha]^{20}_{365} -41,2^\circ$ ($c=0,238$, metanol).

6. referenciapélda

$(-)/(S,4R)$ -cisz-(2-Amino-6-klor-9H-purin-9-il)-2-ciklopentén-1-metanol előállítása

Az 5. referenciapélda cím szerinti vegyületéből 1,15 g, 3,53 mmol mennyiséget 45 ml dietoxi-metil-acetárban nitrogéngáz-atmoszféra alatt 3,5 órán át visszafolyató hűtő alatt enyhén forralunk. A kapott halványsárga oldatot 66,7 Pa nyomáson sárga sziruppá pároljuk be. A szirupot 50 ml 1 n hidrogén-kloriddal 1 órán át keverjük. Az oldatot nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és szárazra pároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot metanollal extraháljuk, és a metanolban oldható anyagot szilikagéloszlopra visszük. Az oszlopról 10%-os metanol – etil-acetát-eleggyel elúáljuk a cím szerinti vegyületet. 78%-os hozammal 730 mg halványsárga, szilárd habot nyerünk. A termék 1H -NMR (DMSO- d_6)-adatai: δ 1,63 és 2,61 (m, 2, CH_2); 2,87 (m, 1, 1H); 3,44 (d, 2, CH_2OH); 5,44 (m, 1, $CH-N$); 5,89 (m, 1, $=CH$); 6,14 (m, 1, $=CH$); 6,82 (széles s, 2, NH_2); 8,02 (s, 1, $8-H$); (CH_2OH nem látható a H_2O csúcs alatt). $[\alpha]^{20}_D -114,9^\circ$ ($c=0,26$, MeOH).

7. referenciapélda

$(-)/(S,4R)$ -cisz-4-(2-Amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il)-2-ciklopentén-1-metanol előállítása

Az 5. referenciapélda cím szerinti vegyületéből 560 mg, 2,11 mmol mennyiséget 12 ml metanolban 2,4 ml ciklopropil-aminnal Parr-bombában 17 órán át 78 °C hőmérsékleten tartunk. Ezután az elegyről az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet 5–7%-os metanol – etil-acetát-eleggyel elúáljuk. 59%-os hozammal 367 mg színtelen, szilárd habot nyerünk. A termék 1H -NMR-adatai (DMSO- d_6): δ 0,56 és 0,63 (2m, 4, 2-ciklopropil CH_2); 1,56 és 2,60 (2m, 2, ciklopentenil- CH_2); 2,85 (m, 1, 1H); 3,02 (m, 1, ciklopropil $CH-NH$); 3,43 (m, 2, CH_2OH); 4,71 (t, 1, CH_2OH); 5,40 (m, 1, 4^1H); 5,77 (s, 2, NH_2), átlapoló 5,84 (m, 1, $=CH_2$); 6,09 (m, 1, $=CH$); 7,23 (d, 1, $NH-CH$); 7,58 (s, 1, purin-8-H). $[\alpha]^{20}_D -59,0^\circ$ ($c=0,28$, MeOH).

1. példa

N -(4-Klor-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása

6-Klor-5-nitro-izocitozint [J. Chem. Soc. 5041 (1960); J. Org. Chem., 40, 3141 (1975)] védőcsoporttal látunk el oly módon, hogy a 14,88 g, 78,09 mmol fenti sárga, szilárd anyagot 250 ml izobután-savahidrid és 3-4 csepp tömény kénsav jelénlétében 1 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A kapott oldathoz 100 ml vízmentes metanol adunk, az elegyet 50 °C hőmérsékleten fél órán át keverjük, majd credeci térfogatának harmadára pároljuk be. A cím szerinti vegyületet az elegyből kiszűrjük, így 74%-os hozammal 14,97 g halvány-

sárga kristályos anyagot nyerünk. A termék olvadáspontja 196–199 °C (bomlik). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,12 (d, $J=6,9$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 2,75 (m, $J=6,9$ Hz, 1H, $(CH_3)_2CH$), 12,41 (széles s, 1H).

5 Elemezési eredmények a $C_8H_8N_4O_4Cl$ képlet alapján: számított: C % =36,87, H % =3,48, N % =21,50, Cl % =13,60; talált: C % =36,94, H % =3,48, N % =21,44, Cl % =13,53.

2. példa

N -(4,6-Diklor-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása

Az 1. példa cím szerinti vegyületéből 10,0 g, 38,37 mmol mennyiséget 200 ml foszfor-oxi-kloridban, 3-4 csepp N, N-dietil-anilin jelénlétében nitrogéngáz-atmoszférában 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, szárazra pároljuk, és a visszamaradó szirupot 200 ml hideg, mintegy –10 °C hőmérsékletű metilén-kloridban oldjuk. A szerves fázist 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldalattal erőteljes keverés mellett reagáltatjuk, és az elegy hőmérsékletét 5 °C hőmérséklet alatt tárva részletekben szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk a pH 5 és 7 közötti értékre való beállítására. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat fázisszeparáló papíron szűrjük, bepároljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk, így 72%-os hozammal 7,71 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárgásfehér, szilárd anyag formájában. A termék kellően tiszta abhoz, hogy ebben az állapotában alkalmazzuk a következő lépésben. Hexán és metilén-klorid elegyéből való átkristályosítással készítünk analitikai mintát. Az átkristályosított termék jellemzői: Olvadáspont: 166–169 °C. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,09 (d, $J=6,9$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 2,79 (m, $J=6,9$ Hz, 1H, $(CH_3)_2CH$), 11,61 (s, 1H).

Elemezési eredmények a $C_8H_8N_4O_3Cl_2$ képlet alapján: számított: C % =34,43, H % =2,89, N % =20,08, Cl % =25,41; talált: C % =34,53, H % =2,89, N % =20,02, Cl % =25,40.

3. példa

N -(4,6-Diklor-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása

220 ml abszolút etanolt és 10,0 g (nedves tömeg), előzetesen 27,6 kPa hidrogéngáznyomáson 10 percig rázott Raney-nikkel-katalizátor tartalmazó Parr-lombikba a 2. példa cím szerinti vegyületéből 6,77 g, 24,26 mmol mennyiséget mértünk. Az elegyet 1 órán át 27,6 kPa hidrogéngáz-nyomáson rázunk, majd celiten szűrjük, és a szűletet bepároljuk. A kapott sárgásfehér szilárd anyagot vákuumban éjszakán át száritjuk. Ezt a szilárd anyagot 0 °C hőmérsékleten 250 ml 1,2-diklor-étilánnal keverjük össze. Az elegyhez 30 ml ecetsavahidridet, majd 30 ml hangyasavat adunk eceptenként, nitrogéngáz-atmoszférában. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd credeci térfogatának felére bepároljuk, és toluollal való azeotrop desztill-

lálás révén eltávolítjuk a visszamaradó hangyasav/ecet-savat. A nyerterméket metanolral előörzsölve 73%-os hozammal 4,92 g cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 206–209 °C (bomlik); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,08 (d, $J=6,8$ Hz, 6,0 ($\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2,74 (m, $J=6,8$ Hz, 1,0 ($\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 8,18 (d, $J=10,3$ Hz) és 10,26 (széles s) [összesen 1,0, NHCHO két konformerből], 11,17 (széles s, 1,0).

Elemzési eredmények a $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2$ képlet alapján: számított: C % = 39,01, H % = 3,64, N % = 20,22, Cl % = 25,59; talált: C % = 39,13, H % = 3,68, N % = 20,12, Cl % = 25,67.

4. példa

(+)-((1R,4S)-cisz-N-[(4-Klór-5-formamido-6-[(4-hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il]-amino)-2-pirimidinil]-izobutiramid előállítása

2,44 g, 8,15 mmol, az 1. referenciapélda szerint előállított (1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartáratot 20 ml 90%-os etanolban oldunk, és az oldatot 30 ml hidroxil formájú Amberlite IRA-400 gyantával töltööt, azonos oldószerrel előmosott oszlopra visszük. A 90%-os etanolral való eluáláskor kapott bázikus frakciók bepárlásával és a toluol – etanol lepárlása után 1,4 g (1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol marad vissza halványsárga olaj formájában. Ezt az olajat azonnal kondenzáljuk 2,26 g, 8,15 mmol, a 3. példa szerint előállított N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramiddal, a reagáltatást 100 ml 1,2-dimetoxi-etánban, 2,3 ml, 16,3 mmol triethyl-aminnal 95–110 °C hőmérsékleten 1,5 órán át végezzük. A kapott oldatot sötétárga szírúppá pároljuk be, amelyet szilikagélen kromatografálunk. Az eluálást 5–7,5%-os metanol – kloroform eleggyel végezzük, így 84%-os hozammal 2,45 g halványsárga szilárd anyagot nyerünk.

Az anyagból egy mintát acetonitríliben kristályosítunk, így a cím szerinti vegyületet finom fehér kristályok formájában nyerjük. A termék olvadáspontja 194,5–195,5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,21 (s, 1, NHCOCHMe_2), 9,29 (s, 1, NHCHO), 8,12 (s, 1, CHO), 7,18 (d, $J=7,9$, 1, CHNH), 5,8 és 5,7 (mindkettő m, 2, $\text{CH}=\text{CH}$), 5,08 (m, 1, CHN), 4,71 (t, $J=5,06$, 1, OH), 3,37 (m, 2, CH_2OH), 2,9–2,6 (m, 2, CHMe_2 és CH), 2,40 (mm, 1, 0,5 CH_2), 1,33 (m, 1, 0,5 CH_2); $[\alpha]^{20}_D +4,4^\circ$ $[\alpha]^{20}_{365} -20,7^\circ$ ($c=0,237$, MeOH).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{ClO}_3$ képlet alapján: számított: C % = 50,92, H % = 5,70, N % = 19,79, Cl % = 10,02; talált: C % = 50,67, H % = 5,78, N % = 19,62, Cl % = 9,92.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A Q általános képletű enantiomer vegyületek, a képletben:

R^A jelentése H vagy formilcsoport,
 R^B jelentése H,

5 R^3 jelentése izobutiroilcsoport,
 R^4 jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,

W nincs jelen,
a — jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom;

vagy

R^A jelentése formilcsoport,
 R^B jelentése H,
 R^3 jelentése izobutiroilcsoport,
 R^4 jelentése halogénatom,
W nincs jelcn,
a — jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom;

15

vagy
 R^A és R^B mindegyikének jelentése O,

20 R^3 jelentése izobutiroilcsoport,
 R^4 jelentése halogénatom,

W nincs jelen,
a — jelölés jelentése kettős kötés és
Y jelentése halogénatom;

vagy

25 R^A és R^B mindegyikének jelentése O,
 R^3 jelentése izobutiroilcsoport,

R^4 jelentése halogénatom,

W jelentése H,

a — jelölés jelentése vegyértékkötés és
Y jelentése oxocsoport.

30 2. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó (1R,4S)-cisz-N-[(4-klór-5-formamido-6-[(4-hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il]-amino)-2-pirimidinil]-izobutiramid, amely a megfelelő (1S,4R) enantiomerlől lényegében mentes.

35 3. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid.

40 4. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4,6-diklór-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid.

5. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4-klór-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid.

6. Eljárás a Q általános képletű enantiomer vegyületek

45 azon körének előállítására, amelyben

R^A jelentése formilcsoport,

R^B jelentése H,

R^3 jelentése izobutiroilcsoport,

50 R^4 jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,

W nincs jelen,

a — jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom;

55 55 azzal jellemzve, hogy egy olyan Q általános képletű vegyületet, amelyben

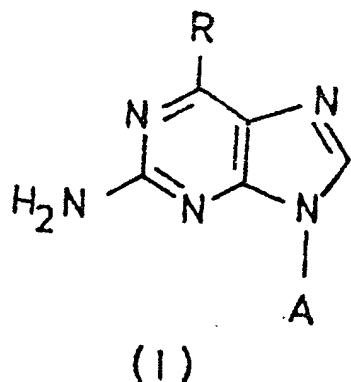
R^A jelentése formilcsoport,

R^B jelentése H,

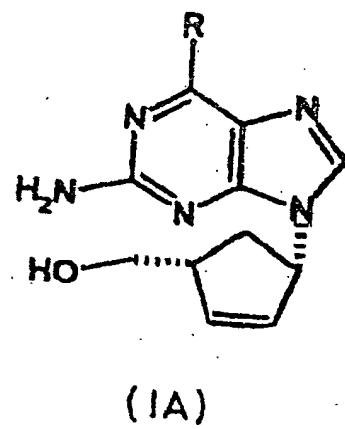
R^3 jelentése izobutiroilcsoport,

R^4 jelentése halogénatom,

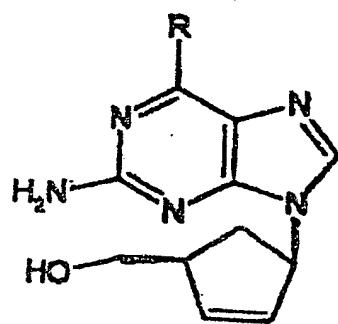
60



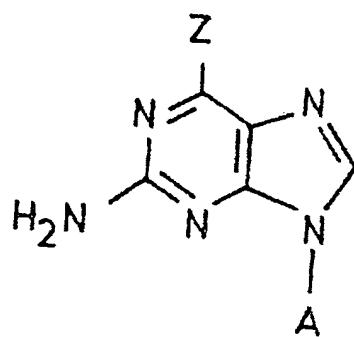
(I)



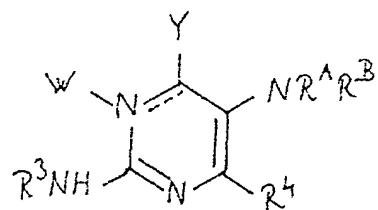
(IA)



(IB)



(II)



(Q)